

Melanogenesis inhibitor for cosmetics - contains nor:di:hydro:guaiaretic acid**Patent Number : JP08337510***International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-031/05***• Abstract :**

JP08337510 A Melanogenesis inhibitor contg. nordihydroguaiaretic acid is new. External dermatological prepn. is pref. nordihydroguaiaretic acid is contained in an external dermatological prepn. at pref. 0.1-10 wt.%, esp. 0.5-5 wt.%. USE/ADVANTAGE - This inhibitor is useful as whitening cosmetics and for prophylaxis and treatment of chloasma and ephelides. Inhibitor is safe. Human skin-derived melanoma cells HM3KO (1 x 10 power 5 cells) were incubated in Dulbecco's modified Eagle's medium contg. 10% fetal calf serum at 37 deg.C for 24 hrs. Nordihydroguaiaretic acid (6.25-50 microM) was added to the medium and cultured for 6 days. The cultured broth was centrifuged to give cell pellets. Whitening effect was estimated by microscopy of the hues. Nordihydroguaiaretic acid exhibited more potent whitening effect than hydroquinone monobenzyl ether and kojic acid. Ointment was prepd. from nordihydroguaiaretic acid (1 pt.wt.), white petrolatum (25 pts.wt.), stearyl alcohol (22 pts.wt.), propylene glycol (12 pts.wt.), sodium lauryl sulphate (1.5 pts.wt.), proper amts. of preservatives, antioxidants and perfume, and purified water (balance). (Dwg.0/0)

• Publication data :Patent Family : JP08337510 A 19961224 DW1997-10 A61K-

007/00 5p * AP: 1995JP-0148518 19950615

Priority n° : 1995JP-0148518 19950615Covered countries : 1Publications count : 1**• Patentee & Inventor(s) :**Patent assignee : (ADSK-) ADVANCED SKIN RES

KENKYUSHO KK

• Accession codes :Accession N° : 1997-103635 [10]Sec. Acc. n° CPI : C1997-033231**• Derwent codes :**Manual code : CPI: B10-E02 B14-N17

B14-R01 D08-B E10-E02A

Derwent Classes : B05 D21 E14Compound Numbers : R06755-U R06755-U**• Update codes :**Basic update code :1997-10**Others :**

API Access. Nbr

API 9721839

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-337510

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 12 月 24 日

(51) Int.Cl. ^a	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/00			A 6 1 K 7/00	C X
7/48			7/48	
31/05	ADA		31/05	ADA
	ADS			ADS
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)				

(21) 出願番号	特願平7-148518	(71) 出願人	591062065 株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所 神奈川県横浜市金沢区福浦2丁目12番地1
(22) 出願日	平成7年(1995)6月15日	(72) 発明者	橋爪 諭 千葉県柏市北柏1-7-20 スイートパレス北柏201
		(72) 発明者	大月 美和 茨城県つくば市春日2-26-2 苅間ハイッ C-204
		(72) 発明者	嶋田 博伸 東京都世田谷区祖師谷4-8-10
		(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 メラニン生成抑制剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、新規且つ有効なメラニン生成抑制剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明に係るメラニン生成抑制剤は、ノルジヒドログアイアレチン酸を有効成分として含有する。また、本発明に係るメラニン生成抑制剤は、優れた美白効果、日焼け等によるシミ・ソバカスの予防及び治療効果を有し、且つ安全性の高いものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ノルジヒドログアイアレチン酸を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤。

【請求項2】 皮膚外用剤の形態にある、請求項1に記載のメラニン生成抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ノルジヒドログアイアレチン酸(nordihydroquaiarectic acid) { 4,4'-(2,3-dimethyl-1,4-butanediyl)bis-[1,2-benzenediol]} を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤に関する。メラニン生成抑制剤は、美白化粧品、皮膚老化防止剤、等として有用である。

【0002】

【従来の技術】皮膚の老化現象の1つにシミ・ソバカスの色素沈着が在る。その成因は、未だ完全に解明されていないが、その成因の1つは、太陽光等からの紫外線がメラニンを産生するメラノサイトを活性化し、それによりメラニンが過剰に産生されることであると考えられている。このような観点から、シミ・ソバカスの治療剤又は防止剤として、紫外線吸収剤の他に、アスコルビン酸やハイドロキノン誘導体等の還元剤、コウジ酸やリノール酸等のチロシナーゼ阻害剤(例えば、特開昭63-284109号公報、特開平1-85907号公報を参照のこと。)、カテコール配糖体等を主成分とする美白剤(例えば、特開平4-1115号公報を参照のこと。)、フラボノイドを主成分とする美白剤(例えば、特開昭55-92305号公報を参照のこと。)、イソフェルラ酸を主成分とする美白剤(例えば、特開昭62-10312号公報を参照のこと。)、アゼライン酸を主成分とする美白剤(例えば、特開昭61-85307号公報を参照のこと。)、等が開発されてきた。一方、ノルジヒドログアイアレチン酸は、プロスタグランジン生成系の開始酵素であるリポキシゲナーゼを特異的に阻害する作用をもつことが知られており、その作用のため、主に生化学・細胞生理学の研究用の試薬において用いられている。しかしながら、ノルジヒドログアイアレチン酸がメラニン産生抑制作用をもつこと、そしてこれを有効成分として含有せしめて美白剤を作り出すことは、現在、当業者に知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】先に列挙した従来技術の美白剤は、いずれもその効果が不十分であり、シミ・ソバカスの予防及び治療に対する市場の関心が非常に高まってきた今日においては、より強いメラニン産生抑制作用をもつ美白剤の開発が望まれている。従って、本発明の目的は、より強いメラニン産生抑制作用をもつメラニン生成抑制剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課題を解決することができるメラニン生成抑制物質の探索

を続けた結果、ノルジヒドログアイアレチン酸が顕著なメラニン産生抑制作用をもつ化合物であることを発見し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明に従って、ノルジヒドログアイアレチン酸を有効成分として含有するメラニン生成抑制剤を提供する。本発明に係るメラニン生成抑制剤は、日焼けによるシミ・ソバカス、色黒、等の発生並びに色素沈着症を予防及び治療することを目的とした皮膚外用剤の形態で、使用されることができる。本発明に係るメラニン生成抑制剤を適用する場合、ノルジヒドログアイアレチン酸の配合量は、特に制限されないが、その皮膚外用剤の全重量当たり、好ましくは0.1～10重量%、より好ましくは0.5～5重量%であることができる。この配合量が0.1重量%未満である場合、色素沈着症の予防又は治療の目的を十分に達成することができないことがあり、また、その配合量が10重量%を超える場合、以下に述べるような剤形に調製する際に、溶解性、分散性、等の点でその調製が困難になる恐れがある。

【0005】本発明に係るメラニン生成抑制剤を、公知の方法で軟膏剤、クリーム、乳液、パック剤、化粧水、等の剤形に調製することができる。また、これらの剤形の調製において使用することができる構成成分の種類、配合量、等は、慣用例に従って当業者により適宜決定されることができる。これらの構成成分の種類、配合量、等は、以下の実施例により限定されるべきではなく、その目的の剤形を調製し得ることが知られている任意の種類、配合量、等であることができる。尚、これらの皮膚外用剤、薬剤、等の調製において、慣用のメラニン生成抑制剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、抗炎症剤、等を合わせて配合してもよい。

【0006】

【実施例】以下の実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明の範囲は、これらの実施例により限定されるではない。

【0007】実施例1並びに比較例1及び2

まず、本発明に係るメラニン生成抑制剤の成分であるノルジヒドログアイアレチン酸のメラニン産生抑制作用に対する効果を評価する実験の結果を示す。

HM3KO細胞白色化効果

細胞白色化効果の評価実験に使用した細胞は、ヒト皮膚由来のメラノーマ細胞系HM3KOである。この細胞系は、従来この種の実験において多用されてきたマウス由来のB16メラノーマ細胞系と同様に、通常の条件下でその細胞内にメラニンを多く産生する性質を有し、本試験に使用する細胞として適するものである。また、本実験においてヒト皮膚由来の細胞系を使用することは、人体への応用を考慮した薬物評価法として、より適当であることができる。HM3KO細胞を直径10cmの培養皿内に1×10⁵個/皿の密度で蒔き、そしてウシ胎児血清を10%含むダルベッコ変法イーグル培地を使用して37℃において24時

間培養した。その後、ノルジヒドログアイアレチン酸をその培地中濃度が6.25～50μMとなるように添加し、そして6日間培養した。培養後、その細胞を回収し、遠心分離により細胞ペレットを作り、そしてその色調を、肉眼観察により以下の4段階評価法:

+++ : 顕著な白色化を認める
++ : 十分な白色化を認める
+ : 僅かな白色化を認める
± : 白色化を認めない

*

表1

	実施例1 ノルジヒドロ グアイアレチン酸	比較例1 ハイドロキノン モノベンジルエーテル	比較例2 コウジ酸
濃度(μM)			
6.25	+	±	±
12.5	++	+	±
25	+++	++	±
50			+

表1 中から見られるように、ノルジヒドログアイアレチン酸は、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル及びコウジ酸よりも強い白色化作用を有している。

【0010】実施例2 及び比較例3

PVA処置により有色モルモットA-1 において誘導される色素沈着の抑制試験

ノルジヒドログアイアレチン酸がインビトロにおいて培養細胞(HM3KO)の白色化作用を示すことは前述の通りであるが、さらに実験動物を使用したインビボにおける試験においても同様の作用を示すか否かを調べるために、次のような試験を行った。本試験に使用した有色モルモットA-1は、English系の有色モルモットJY-8とハートレー系アルビノ・モルモットとの交配種であり、シナモン色の被毛をもち、紫外線により色素沈着を誘導されることができる。48週齢の雄性のA-1の背部被毛をバリカンとシェーバーにより剃毛した後、その背部に色素沈着を起こさせる部位を2×2cmの正方形に区切って設けた。この部位に、30ppmの8-メトキシソラレン(8-Met hoxypsoralen) 50μlを塗布後、30分間放置し、そしてその部位に長波長紫外線UV-Aを、10J/cm²のエネルギー量において照射した。照射直後からその試験部位に2%ノルジヒドログアイアレチン酸のエタノール溶液100μlを塗布し、その後この塗布を1日2回の頻度で40日間連続して行い、そしてその色素沈着の程度を、ACIジャパンのTIASによるデンストメトリー解析を用いて、エタノールだけを塗布した対照と比較した。その結果、ノルジ※

*において白色化度を測定することにより評価した。

【0008】一方、比較例1及び2としてメラニン産生抑制作用有することが知られているハイドロキノン・モノベンジル・エーテル(特開昭61-227516号公報を参照のこと。)とコウジ酸(特開昭63-2770619号公報を参照のこと。)をそれぞれ使用して実施例1と比較した。結果を表1中に示す。

【0009】

※ヒドログアイアレチン酸を塗布した部位が、対照に比較して、明らかに色素沈着の程度が軽減されていたことが、観察された。

【0011】以下の表2中に、色素沈着の程度を、色素沈着が弱い順に[1]～[5]の5段階の等級により評価した結果を示す。皮膚の明度は、使用した動物の個体間での差異があるため、明度の絶対値による評価を行わずに、動物個体毎に相対的に評価した。ここで、等級[1]は、色素沈着が誘導されていない、すなわち、紫外線が照射されていない皮膚の明度(A₁)を指し、等級[5]は、薬剤を全く塗布されずに紫外線が照射された色素沈着の度合いが最も大きい皮膚の明度(A₅)を指し、そして等級[2]～[4]は、それぞれ、上記等級[1]の明度と等級[5]の明度との差を3段階に内分する明度(A₂～A₄)を指す。すなわち

$$A_2 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 1/4$$

$$A_3 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 2/4$$

$$A_4 = A_1 + (A_5 - A_1) \times 3/4$$

である。

【0012】また、本試験においては、ノルジヒドログアイアレチン酸を塗布した部位に、副作用、例えば、炎症性の過敏反応の発生、例えば、紅斑の発生、は、見られず、それ故、ノルジヒドログアイアレチン酸が副作用を呈さない範囲内で有効にメラニンの生成を抑制することができることを確認した。

【0013】

表2

	実施例2 ノルジヒドログアイアレチン酸	比較例3 エタノールのみ、対照
個体番号		
1	3	4

5		
2	3	5
3	2	5
4	3	4
5	4	5
6	3	5

以下の実施例3～7において、本発明に係るメラニン生成抑制剤の配合の例を挙げる。 * 【0014】

実施例3 (軟膏剤1)

成分	重量部
A ノルジヒドログアイアレチン酸	1
白色ワセリン	25
ステアリルアルコール	22
B プロピレングリコール	12
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

A に属する成分を湯浴上で溶かし(油相)、そして別に 20※軟膏剤1を得た。

B に属する成分を加熱溶解する(水相)。得られた油相 【0015】

に水相を添加し、攪拌して乳化させ、そして冷却して、※

実施例4 (軟膏剤2)

成分	重量部
A ノルジヒドログアイアレチン酸	5
白色ワセリン	40
セタノール	15
セスキオレイン酸ソルビタン	5
ラウロマクロゴール	0.5
B 防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100

A に属する成分を湯浴上で溶かし(油相)、そして別に ★軟膏剤2を得た。

B に属する成分を加熱溶解する(水相)。得られた油相 【0016】

に水相を添加し、攪拌して乳化させ、そして冷却して、★

実施例5 (乳液)

成分	重量部
A ノルジヒドログアイアレチン酸	0.5
シリコーンKF56	2
ミリスチン酸イソプロピル	3
POE(20)POP(4) セチルエーテル	1
B グリセリン	3
ハイビスワコー105	0.2
エタノール	5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100
 上記配合物群A 及びB を70℃においてそれぞれ溶かし、*とした。
 そしてB にA を添加し、そして均一に乳化させて、乳液* 【0017】

実施例6 (バック剤)

成分	重量部
ノルジヒドログアイアレチン酸	3
エタノール	10
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール4000	1
ポリビニルアルコール	10
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	13
酸化チタン	12
オリーブ油	3
スクワレン	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100
 上記の各成分を均一に溶かしてバック剤を得た。 ※ ※ 【0018】

実施例6 (化粧水)

成分	重量部
ノルジヒドログアイアレチン酸	0.5
グリセリン	4
1,3-ブチレングリコール	4
エタノール	7
POE(20) オレイルアルコール	0.5
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量

全量 100
 精製水に、グリセリン及び1,3-ブチレングリコールを溶解して、水溶液を得た。一方、別にエタノール、ノルジヒドログアイアレチン酸及びPOE(20) オレイルアルコールを混合した。この混合物を上記水溶液に添加し、溶解し、そして濾過して、化粧水を得た。
 【0019】

【発明の効果】これまで説明してきたように、本発明は、新規且つ有効なメラニン生成抑制剤を提供することができ、そしてこれらを配合した化粧料は、優れた美白効果と、日焼け等によるシミ・ソバカスの予防及び治療効果を有し、且つ安全性の高いものである。

THIS PAGE BLANK (USPTO)